Untersuchungen über einen etwaigen Einfluß von Vitamin A und E auf die Rückbildung von Cholesterinablagerungen im Organismus des Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung des Auges

Christoph Rosenbruch

1962

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. Rohrschneider

UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINEN ETWAIGEN EINFLUSS VON VITAMIN A UND E AUF DIE RÜCKBILDUNG VON CHOLESTERINABLAGERUNGEN IM ORGANISMUS DES KANINCHENS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES AUGES

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Rosenbruch
aus
Berlin

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter:
Privat-Dozent Dr. H. J. K Ü C H L E

Mitberichterstatter:
Professor Dr. W. R O H R S C H N E I D E R

Dekan: Professor Dr. W. S E I T Z

Tag der mündlichen Prüfung: 13.3.1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

Inhalt

Seite

A. Einleitung und Fragestellung 1

B. Bisheriges Schrifttum
1. Wirkung von Vitamin A auf den Serumcholesteringehalt und die Atheromatose 3
2. Wirkung von Vitamin E auf den Serumcholesteringehalt und die Atheromatose 6
3. Der Einfluß einer Vitamin A- und E-Kombination auf den Serumcholesterinspiegel und die Atheromatose 8

C. Methodik der eigenen Untersuchungen
I. Versuchsanordnung 9
II. Versuchsdurchführung 10

D. Die Versuchsergebnisse
I. Gesamtzufuhr von Cholesterin und Vitaminen 13
II. Verhalten der Blutlipide 14
III. Die Organuntersuchungen 21
1. Der Arcus lipoides corneae 21
2. Cholesteringehalt verschiedener Augengewebe 28
3. Die Befunde der Aorta 30
4. Die Befunde der Leber 33
5. Die Befunde der Nebennieren 34

E. Zusammenfassung und Besprechung 35

F. Zusammenfassung 40

G. Literaturverzeichnis 42

A. Einleitung und Fragestellung

Durch die grundlegenden Arbeiten von ASCHOFF und WINDAUS wissen wir, daß die Anhäufung von Neutralfetten und Lipoiden, insbesondere von Cholesterin in den subintimalen Bereichen der Gefäßwände das wesentliche Kennzeichen der Atheromatose ist.

VERSE konnte zeigen, daß der Arcus senilis ebenfalls auf einer Einlagerung von Fett- und Cholesterintröpfchen in der Substantia propria der Cornea beruht. Das gemeinsame Kennzeichen beider Veränderungen läßt auf eine gleiche Entstehungsursache schließen.

Nach THANNHAUSER müssen wir drei mögliche Ursachen für die Lipoidanhäufung in den Geweben in Betracht ziehen:

1. Eine erhöhte Cholesterinsynthese in der Aortenwand bzw. im Corneagewebe.
2. Eine verstärkte Infiltration in die Gewebe durch einen erhöhten Plasmalipoidspiegel, vor allem durch eine Hypercholesterinämie.
3. Eine Ausfällung von Cholesterin aus dem Plasma durch Veränderungen an der Gefäßblutschranke.

WEITZEL fügte dann noch eine weitere Entstehungsursache hinzu. Durch einen Wirkstoffmangel soll es zu einer Störung des Energiestoffwechsels der Zellen kommen und das Cholesterin dadurch in zu geringem Maße umgesetzt werden. Die erste Entstehungshypothese hält THANNHAUSER für die Atheromatose für unwahrscheinlich. Die zweite Hypothese wird dagegen durch eine unübersehbare Zahl von Experimenten gestützt. Hier seien nur die ersten Untersucher genannt:

IGNATOWSKI konnte erstmalig 1908 durch Verfütterung von Fleisch, Milch und Eiern an Kaninchen alimentär eine Atheromatose der Aorta erzeugen.

ANITSCHKOW und CHALATOW, sowie WACKER und HUECK erbrachten 1913 den Beweis, daß durch Verfütterung von Cholesterin, welches in Fleisch, Milch und Eiern reichlich vorhanden ist, eine Atheromatose beim Kaninchen erzeugt werden kann.

VERSE konnte 1916 durch Verfütterung von einem Cholesterin-Olivenöl-Gemisch eine Lipoid-Infiltration in allen Augengeweben erzielen. In der Cornea erhielt er in den Randzonen eine streifenförmige Trübung die er als "Arcus lipoides" bezeichnete und dem Greisenbogen des Menschen "Arcus senilis" gleichsetzte.

Für die dritte Annahme der Entstehung von Lipoidanhäufungen durch Störung der Blut-Gewebe-Schranke sprechen mancherlei Versuche an der Aorta und der Cornea, z.B. die infektiöse Thrombose mit anschließender Atheromatose der Vena azygos (SCOLOJEW), die perforierenden Schnitt- und Stichverletzungen der Cornea (ROHRSCHNEIDER), sowie Ätzung und Entzündung der Cornea, Arterien-Kauteration (SCOLOJEW), dauernde Einwirkung von Pulsationen und Hochdruck auf die Gefäßintima (DONEGAN) und schließlich Gefäßmikrotraumen durch abnorm große und schwere Lipoidmoleküle. (GOFMANN)

WEITZEL stützt seine Wirkstoffmangelhypothese auf den Einfluß von Vitamin A und E auf eine spontane Arteriosklerose von Hühnern. Es gelang ihm bei zehnjährigen Hennen, die eine spontane Arteriosklerose der Gefäße aufwiesen, durch Verfütterung von Vitamin A und E eine deutliche Rückbildung gegenüber unbehandelten Tieren zu erzielen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wieweit bei Kaninchen eine durch Verfütterung von Cholesterin erzeugte Hypercholesterinämie und eine dadurch hervorgerufene Anhäufung von Cholesterin in den Geweben - die in der Cornea dem Arcus lipoides und in der Aorta der Atheroma-

tose morphologisch entsprechen - durch eine Nachbehandlung mit Vitamin A und E zur Rückbildung gebracht werden können.

Zur Untersuchung wurden 16 Kaninchen täglich 12 Wochen lang mit einem Cholesterin-Olivenöl-Brei gefüttert. Eine Kontrollgruppe (8 Tiere), die mir und H.J. HOCKE gemeinsam diente, wurde nach Absetzen der Mast 10 Wochen überleben gelassen. Die zweite Versuchsgruppe (die übrigen 8 Tiere) bekam während dieser 10 Wochen täglich Vitamin A und E appliziert. Während des Versuches wurden laufend die Blutlipoide bestimmt und die makroskopische Ausbildung des Arcus lipoides cornea registriert. Am Ende der 22wöchigen Versuchszeit wurden die Tiere getötet. Die Atheromatose der Aorta wurde makroskopisch beurteilt und weiterhin der Cholesteringehalt in Sklera, Cornea, Linse und Uvea sowie in Aorta, Leber und Nebennieren bestimmt.

B. Bisheriges Schrifttum

1. Wirkung von Vitamin A auf den Serumcholesteringehalt und die Atheromatose

JUSATZ gelang es 1934 durch Verabreichung hoher Dosen von Vitamin A über 13 Tage bei Kaninchen eine Erhöhung des Serumcholesterinspiegels zu erzeugen, wenn die Tiere vorher längere Zeit Vitamin A-frei ernährt worden waren.

CASANOVA fand, daß bei gesunden und leberkranken Menschen bei täglicher Zufuhr von 80 000 Einheiten Vitamin A das Blutcholesterin ansteigt.

PINSCHERLE und ANTONINI konnten 1936 bei Ratten durch tägliche Zulage von 20 000 Einheiten den Cholesteringehalt des Serums von 28 mg % auf 55 mg % erhöhen.

Bei Hunden kam es nach 6-7 Monaten Zufuhr von 20-40 000 Einheiten Vitamin A ebenfalls zu einem Anstieg des Serumcholesterins von 105 mg % auf 190 mg %.

GRANT stellte 1937 auch bei Menschen unter dem Einfluß von Vitamin A ebenfalls eine Erhöhung des Cholesterinspiegels fest.

CHALIER dagegen beobachtete 1938 erstmalig bei Ratten nach Applikation von 1 ccm Vitamin A eine Senkung des Blutcholesterins, bei niedrigeren Dosen war jedoch eine Erhöhung zu bemerken.

SCHELLING fand bei Menschen, die eine normale Kost, die nach normaler Nahrung eine cholesterinarme Kost und solchen, die dauernd cholesterinarme Kost erhalten hatten, unter dem Einfluß von Vitamin A eine Zunahme des Serumcholesterins. Er schloß daraus auf eine Cholesterinsynthese im Organismus.

VAN BRUGGEN verabreichte 36 Patienten 36 Monate täglich 100 000 Einheiten Vitamin A. Er beobachtete während des Versuches eine Zunahme des Serumcholesterins und der Phosphorlipide. 6 Monate nach Absetzen der Behandlung waren die Werte wieder normal.

BROWN fand im Rhamen von RES-Schädigungsversuchen mit Thorotrast und Trypanrot bei Meerschweinchen unter Vitamin-A-Einfluß einen Anstieg desSerumcholesterins. Es wird daraus geschlossen, daß das RES für den Vitamin A-Stoffwechsel und Cholesterin-Stoffwechsel von großer Bedeutung ist.

SCHETTLER kam 1951 auf Grund verschiedener Versuche zu der Feststellung, daß der Cholesterinanstieg im Serum bei Vitamin A-Hypervitaminose von Mäusen und Hunden nicht mit

einer dauernden Vermehrung des Organ-Cholesterins einhergeht, sondern auf einer Verschiebung aus den physiologischen Cholesterin-Depots beruht.

OPPENHEIM und BRUGER studierten 1952 erstmalig den Einfluß von Vitamin A auf die Atheromatose. Sie konnten bei cholesteringemästeten Kaninchen eine geringfügige Besserung der Atheromatose durch Vitamin A feststellen. Eine signifikante Veränderung des Serum- und Aortencholesterins wurde jedoch nicht gefunden.

BRACALI erzielte dagegen bei Kaninchen mit hohen Dosen von Vitamin A eine konstante systematische Arteriosklerose des kleinen Circulus. Der Autor sieht die Ursache der Vitamin-A-Wirkung nicht nur in einer Gefäßläsion, sondern auch in einer pluriendokrinen und plurimesechymalen Störung, die durch hohe Dosen dieses Wirkstoffes hervorgerufen werden sollen.

BÄCHTOLD fand dagegen, daß Vitamin A eine durch Vitamin D erzeugte Arteriosklerose aufzuheben vermag.

WEITZEL konnte 1953 mit Vitamin A an alten Hennen eine auffallende Besserung der spontan auftretenden Arteriosklerose beobachten. Der Gesamtfettgehalt der Aorten ging auf 50 - 80 % des Wertes der Kontrollgruppe zurück. Davon ist der Cholesteringehalt weniger stark betroffen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Vitamin A bei fast allen Versuchstieren den Cholesteringehalt des Serums erhöht. Während BRACALI unter hohen Dosen des Vitamins die spontane Entwicklung einer cerebralen Arteriosklerose beim Kaninchen beobachtete, berichten OPPENHEIM, BÄCHTOLD und WEITZEL von einer Rückbildung und Besserung atheromatöser Veränderungen bei Kaninchen und Hühnern.

2. Wirkung von Vitamin E auf den Serumcholesteringehalt und die Atheromatose

MAULBETSCH zeigte 1941, daß es bei Ratten unter hohen Dosen von Vitamin E zu einer Zunahme des veresterten Cholesterins im Blut kommt.

ROSSEN und REICHENBACH konnten 1942 an 8 schizophrenen Männern innerhalb von 52 Tagen durch Applikation von Vitamin E in steigender Dosierung von 11-150 mg den Cholesteringehalt des Blutes um 10 % steigern.

DAM prüfte bei Kaninchen 1944 erstmalig den Einfluß von hohen Dosen Vitamin E auf die Cholesterinablagerung in den Aortenwänden. Er konnte gegenüber den Kontrolltieren, die kein Vitamin erhalten hatten, keine Unterschiede im Cholesteringehalt der Aorta feststellen.

BRUGER machte 1945 die Feststellung, daß 12wöchig cholesteringemästete Kaninchen bei dreimalwöchentlicher Gabe von 100 mg Vitamin E im Vergleich zur Kontrollgruppe einen höheren Cholesteringehalt in der Aorta aufwiesen. Auch das Leber- und Blutcholesterin war leicht erhöht.

HOMANN konnte eine durch verschiedene Arterienwandschädigungen (mit Uran-Nitrat, Sublimat, Leptospiria canicola) erzeugte Cholesterin-Arteriosklerose der Aorta bei Hunden durch Cholin- und Vitamin E-Zufütterung verstärken. Auch in Blut und Leber war eine Zunahme des Cholesterins zu bemerken.

BAGUENA kam 1951 zu einem günstigeren Ergebnis. Er konnte bei cholesteringefütterten Kaninchen durch tägliche Applikation von 4-8 mg Vitamin E pro kg Körpergewicht eine Atheromatose weitgehend verhüten. Die Kontrollgruppe hatte eine massive Atheromatose der Aorta, Bemerkenswert ist, daß er

auch bei den mit Vitamin E behandelten Tieren einen höheren Cholesterinspiegel fand.

SCARDIGLI konnte 1951 ebenfalls bei Kaninchen nach Zufuhr von 3 mg Vitamin E und 6 mg Testosteronproprinat in der Aorta weniger "Lipoidinseln" als in der Kontrollgruppe finden. Der Blutcholesterinspiegel stieg von 75 mg % auf 150 mg % an.

GALEONE und BOERO konnten bei 26 älteren Patienten mit Arteriosklerose und erhöhten Blutlipoidwerten durch tägliche Gabe von 200-300 mg Vitamin E innerhalb von 14-90 Tagen eine Normalisierung der Werte feststellen.

MOSES fand bei cholesteringemästeten Kaninchen, daß Vitamin E keinerlei Verminderung der Aorten-Atheromatose herruft, sondern sogar eher eine Verstärkung derselben bewirkt. Die Cholesterinblutwerte lagen auch hier höher als bei den unbehandelten Tieren.

STAMLER prüfte ebenfalls den Einfluß von 10 mg Vitamin E auf die Plasmalipide und Atheromatose bei Kaninchen. Irgendein "antiatheromatöser" Effekt war nicht zu bemerken.

LORWI beochachtete 1955 bei Kaninchen, die 7 Monate lang vitamin-E-frei ernährt worden waren, Nekrosen, Fibrosen und Verkalkungen der Arterienwände. Er zog daraus den Schluß, daß Vitamin E die Gefäßwandveränderungen verhindern könne.

WEITZEL erzielte bei Hennen mit einer spontanen Arteriosklerose mit 35 und 50 mg Vitamin E innerhalb von 100 und 75 Tagen eine Erhöhung des Serumcholesterins und der Phosphorlipide. Die makroskopische Beurteilung der Aorten, sowie die Bestimmung des Gesamtcholesterins der Aortenwände

ließ bei den mit 35 mg Vitamin E behandelten Tieren kaum einen Unterschied gegenüber den Kontrollen erkennen. Dagegen zeigten die mit 75 mg Vitamin E behandelten Tiere eine geringfügige Verminderung. Nach Weitzels Meinung können also nur sehr hohe Dosen von Vitamin E einen antisklerotischen Effekt hervorrufen. Das Lebercholesterin wurde nicht gesenkt.

ZUSAMMENFASSEND läßt sich sagen:
Das Vitamin E bewirkt ebenso wie das Vitamin A nach der Meinung der meisten Autoren eine Steigerung des Blutcholesterinspiegels. Der Einfluß des Vitamins auf die Atheromatose ist sehr umstritten. BRUGER und HOLMANN fanden unter Vitamin E-Einfluß eine Zunahme der Atheromatose, BAGUENA und WEITZEL sahen eine günstige Wirkung, STAMLER und DAM beobachteten keinerlei Effekt des Vitamins.

3. Der Einfluß einer Vitamin A und E-Kombination auf den Serumcholesterinspiegel und die Atheromatose.

WEITZEL behandelte erstmalig alte Hennen mit einer spontanen Arteriosklerose mit einer Kombination von 7 mg Vitamin A und 35 mg Vitamin E bzw. 10 mg Vitamin A und 50 mg Vitamin E. In beiden Gruppen kam es zu einer deutlichen Verminderung des atheromatösen Befalls der Aorta und zu einer erheblichen Senkung des Gesamtfett- und Cholesteringehaltes. In der Leber fand er lediglich eine Zunahme des Estercholesterins. Das Blut-Serum-Cholesterin wurde nicht beeinflußt.

VANNOLI und GERVASONI fanden in der Aorta bei jungen Menschen einen Tocopherolgehalt von 1,6 mg % in der Aorta thoracica und 2,5 mg % in der Aorta abdominalis. Bei einer Arteriosklerose waren die entsprechenden Werte 16,4 und 6,4 mg %, d.h. also der Tocopherolgehalt wurde umso höher gefunden, je stärker die Atheromatose war. Eine fünfwöchige

Behandlung mit täglich 300 mg Vitamin E und 22 500 Einheiten Vitamin A ergab bei jungen Männern eine Zunahme der Lipoide desCholesterins und der Lipoproteide im Blutserum. Die Verfasser glauben, daß durch Vitamingaben eine Ablagerung von Lipoiden in die Aortenwand gehemmt wird.

BUDDECKE fand, daß die spontanen Bindegewebsveränderungen der Hühner-Arteriosklerose gekennzeichnet sind durch Elastinschwund und Zunahme des Kollagens, sowie der strukturlosen Lipoide. Stoffwechselversuche mit Vitamin A und E ließen erkennen, daß die im Lipoidstoffwechsel hoch aktiven Vitamine auf die Bindegewebsstruktur keinen gesicherten Einfluß haben.

VANNAS berichtet 1958 über eine günstige Wirkung von Vitamin A und E auf die arteriosklerotischen Chorioretinopathien bei Menschen.

c. Methodik der eigenen Untersuchungen

I. Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an 16 Kaninchen beiderlei Geschlechts im Alter von ca. 4 Monaten durchgeführt. Die Tiere stammten aus folgenden Würfen:

1. Wurf
(schwarz-weiß-scheckig)
No. 60 männlich
No. 76 weiblich

2. Wurf
(braun)
No. 61 Männlich
No. 77 weiblich

3. Wurf
(grau)
No. 62 weiblich
No. 78 männlich

4. Wurf
(schwarz-weiß-scheckig)
No. 63 weiblich
No. 79 Männlich

5. Wurf
(braun)
No. 64 männlich
No. 80 weiblich

6. Wurf
(schwarz)
No. 65 weiblich
No. 81 weiblich

7. Wurf
(schwarz-weiß-scheckig)
No. 66 weiblich
No. 67 weiblich
No. 82 männlich
No. 83 männlich

ZurDurchführung des Versuches wurde der Tierbestand auf 2 Gruppen von je 8 Tieren verteilt. Dabei wurden die Tiere der einzelnen Würfe gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt, um bei den Ergebnissen Rasseeigentümlichkeiten und individuell unterschiedliche Verhaltungsweisen nach Möglichkeit auszuschalten.

Gruppe I Nachfütterungsgruppe - "Vitamingruppe"mit den Tieren No. 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67. Diese Gruppe erhielt nach dem Absetzen der 12wöchigen Cholesterinfütterung 10 Wochen lang täglich 20 000 Einheiten Vitamin A und 20 mg Vitamin E.

Vor Versuchsbeginn wurde das Körpergewicht der Tiere ermittelt, sowie das Serumcholesterin, die Serumphosphorlipide und die Lipoproteidfraktionen des Serums ermittelt.

Gruppe II - Kontrollgruppe - "Cholesteringruppe" mit den Tieren No. 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83. Diese Gruppe erhielt 12 Wochen, d.s. 84 Tage täglich 1 g,Cholesterin. Nach Absetzen der Fütterung wurden die Tiere 10 Wochen überleben gelassen.

II. Versuchsdurchführung

1. Fütterung:

Beide Gruppen erhielten 12 Wochen, d.s. 84 Tage, täglich

1 g Cholesterin. Die Zufuhr erfolgte oral mit Hilfe eines Nelaton-Katheders als Schlundsonde. Als Fütterungsmaterial diente ein Brei, der auf 1 g Cholesterin 2 ccm Olivenöl enthielt. Das Olivenöl sollte die Cholesterin-Resorption im Darm beschleunigen, damit rascher den Blutcholesterinspiegel heben und so die Ausbildung der Cholesterin-Infiltration in die Organe fördern. Hafer, Grünfutter und Brot wurden den Tieren nach Belieben zugefüttert. Die Nachfütterungsgruppe erhielt nach Absetzen der Cholesterin-Mast 10 Wochen lang täglich 20 000 Einheiten Vitamin A und 20 mg Vitamin E. Die Applikation der Tagesdosis erfolgte ebenfalls mittels Schlundsonde. Die Vitamintropflösung war so eingestellt, daß pro Tier täglich 1/2 ccm verfüttert werden mußte und hierzu in 10,0 ccm Milch aufgelöst wurde. Bei Verwendung dieser wässrigen Zubereitung war die Gewähr gegeben, daß die darin enthaltene Vitaminmenge weitgehend resorbiert wurde. Im Gegensatz dazu ist bekannt, daß aus öligen Lösungen die Vitamine A und E vielfach nur zum Teil resorbiert werden.

2. Gewichtskontrolle
Die Tiere wurden alle 14 Tage gewogen, um mit dem Körpergewicht ein Maß für den Allgemeinzustand der Tiere zu haben.

3. Bestimmung der Serumlipide
Hierzu wurde alle 3 Wochen Blut aus der Ohrvene der Kaninchen entnommen.

Das Gesamtcholesterin des Serums wurde nach SCHÖNHEIMER und SPERRY bestimmt. Das Prinzip der Methode ist folgendes: Das cholesterinhaltige Serum wird mit Aceton-Alkohol enteiweißt und das Cholesterin mit Digitonin gefällt. Nach mehrfacher Waschung mit Aether-Alkohol und reinem Äther

wird das entstandene Digitonid in Eisessig gelöst. Es ergibt mit einem Gemisch aus Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure eine grünliche Farbreaktion, deren Extinktion am Spektralphotometer gemessen wird.

Die Bestimmung der Phosphorlipide erfolgte nach SCHMIDT-BENOTTI HERSMANN und THANNHAUSER. Hierzu wird das Serum mit Alkohol-Äther einteiweißt und die Phosphorlipide, die darin gelöst sind, werden eingedampft und in Petroläther wieder gelöst. Bei der Veraschung mit konzentrierter Schwefelsäure wird der Phosphor als Salz frei. Der aus den organischen Verbindungen stammende Kohlenstoff wird mit Wasserstoffsuperoxyd zu Kohlendioxyd oxydiert. Bei Zugabe von Ammoniummolybdat entsteht eine Phosphorkomplexverbindung, die mit einem Reduktionsmittel eine blaue Farbreaktion gibt. Die Extinktion wird am Spektralphotometer bestimmt. Die Bestimmung der Lipoproteide des Serums erfolte mittels Elektrophorese.

4. Beobachtung der Ausbildung und Weiterentwicklung des Arcus lipoides corneae:

Alle 14 Tage wurde die makroskopisch sichtbare Arcus lipoides - Ausbildung beobachtet und der Befund durch folgende Gradeinteilung festgelegt.

Grad 0 = kein Arcus
Grad 1 = stellenweise schmaler Arcus
Grad 2 = schmaler Arcus im ganzen Umfang, oder stellenseise breiter Arcus
Grad 3 = breiter Arcus im ganzen Umfang bzw. sehr breite, bis ins Parazentrum hineinreichende Einlagerung.
Grad 4 = fast die ganze Cornea einnehmender Arcus.

5. Sektion

Von der Kontrollgruppe starben Tier No. 77, 78 und 83 während der Versuchszeit.

Von der Nachfütterungsgruppe kamen No. 62 und 64 während der Cholesterinfütterung ad Exitum.

In der 20. Versuchswoche begann die Tötung der übrigen Tiere. Die Tiere wurden decapitiert, entblutet und unmittelbar danach seziert. Der makroskopisch sichtbare Befund der atheromatösen Plaques der Aorta wurde mit Hilfe folgender Gradeinteilung festgelegt.

Grad 0 = glatte Intima, ohne Befall
Grad 1 = geringer, eben erkennbarer Befall
Grad 2 = deutlicher Befall in Form einzelner, punktförmiger Plaques
Grad 3 = kleinfleckige atheromatöse Plaques stärkeren Grades
Grad 4 = ausgedehnter, massiver Befall mit breiten und erhabenen Schwielen

Die Ausdehnung der Plaques wurde auf Cellophanpapier gepaust und später gravimetrisch das Gewicht der Plaques bestimmt. Der Gesamtcholesteringehalt der Organe wurde wiederum nach SCHONHEIMER und SPERRY bestimmt.

D. Die Versuchsergebnisse

I. Gesamtzufuhr von Cholesterin und Vitaminen

Alle 16 Tiere erhielten 12 Wochen lang täglich 1 g Cholesterin, jedes Tier bekam also eine Gesamtmenge von 84 g Cholesterin Nach Absetzen der Cholesterinzufuhr blieben die Tiere der Kontrollgruppe (II) noch 8-10 Wochen am Leben. Die einzelnen Überlebenszeiten wechselten wegen der verschiedenen Zeitpunkte der Tötung etwas:

Tier	No.	78	überlebte	60	Tage
"	"	79	"	68	"
"	"	80	"	68	"
"	"	81	"	50	"
"	"	82	"	57	"

Die Tiere der Nachfütterungsgruppe (II) erhielten täglich 20 000 Einheiten Vitamin A und 20 mg Vitamin E während des Überlebens nach der Cholesterinmast. Die verabfolgten Vitamindosen waren dabei im einzelnen folgende:

No.	60	bekam	in	56	Tag.	1120	mg	Vit.	E	u.	1,12	Mill.	E.	Vit. A
"	61	"	"	49	"	980	"	"	"	"	0,98	"	"	" "
"	63	"	"	59	"	1180	"	"	"	"	1,18	"	"	" "
"	65	"	"	49	"	980	"	"	"	"	0,98	"	"	" "
"	66	"	"	52	"	1040	"	"	"	"	1,04	"	"	" "
"	67	"	"	64	"	1280	"	"	"	"	1,28	"	"	" "

II. Verhalten der Blutlipide

1. Der Cholesteringehalt des Serums
(siehe Tabelle 1)

Während der Cholesterin-Mast kam es zu einem betrachtlichen, zunehmenden Ansteigem (wobei wohl zufällig in Gruppe I trotz starker Streuung der Einzelwerte im allgemeinen höhere Konzentrationen gefunden wurden).

Da die Cholesterinzufuhr in beiden Gruppen die gleiche war und die besondere Behandlung bei Gruppe I erst nach der Mast einsetzte, sind in Abbildung 1 zu diesem Zeitpunkt die Mittelwerte beider Gruppen angegeben.

Nach Absetzen der Cholesterinzufuhr war in beiden Gruppen ein stetiges Wiederabsinken der Cholesterinspiegel festzustellen, auf das die Verfütterung von Vitamin A und E keinen erkennbaren Einfluß hatte. Dies wird vor allem dann deutlich, wenn man trotz der erheblichen Streuung der Einzelwerte als Beurteilungsbasis die prozentuale Verminderung des beobachteten Höchstwertes der 10. Woche wählt (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1:

Gruppe I. _____
Gruppe II. - - - - -
Gruppe I. und II. ═══

Ordinate: Fütterungswochen: Mittelwerte des Cholesteringehaltes in mg%.

Prozentualer Abfall des Serum-Cholesterins nach Beendigung der Fütterung

Abszisse: Zeit der Versuchsdauer in Wochen.

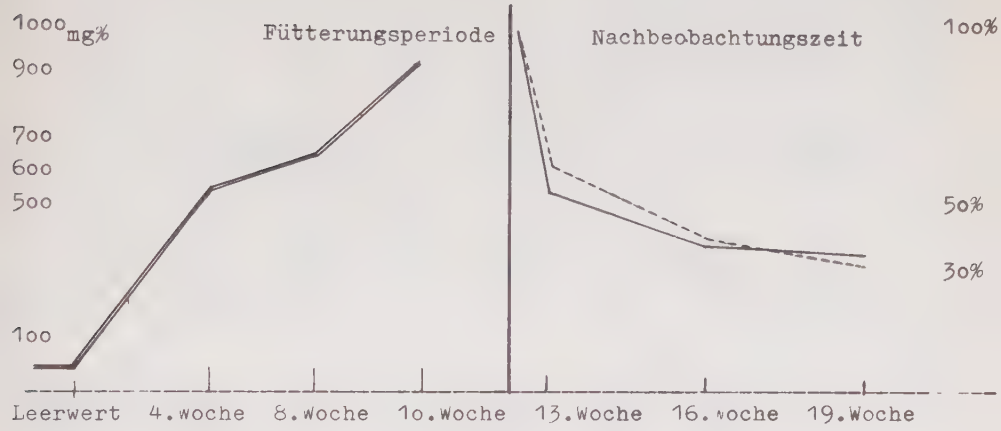


Tabelle 1:

Der Serumcholesterin-Gehalt während der Versuchszeit in mg%

Gruppe I. Nachfütterungsgruppe:

		Cholesterinfütterung			ohne Cholesterin			
Tier:	Leerwert:	4. Woche	8. Woche	10. Woche	13. Woche	16. Woche	19. Woche	Mittel
No.60	45	629	692	720	897	833	1009	795
61	40	229	320	692	452	293	266	392
62	68	904	1148					
63	71	932	988	1846	682	722	670	973,3
64	50							
65	36	487	875	1556	605	316	113	658,6
66	45	217	499	736	404	123	97	346
67	45	1127	1320	1722	689	634	582	1012,3
	Mittelwerte:			Höchstwert:	Prozent des Höchstwertes:			
					51%	40%	38%	
	50	646	840	1212	621	484	456	709,3
	±12	±357	±361	±551	±180	±282	±361	=====

Gruppe II. Kontrollgruppe:

No.76	41	62	337	953	505	516	288	443,5
77	42	420	622	616	478			
78	76	980						
79	47		608	665	491	368	446	429,6
80	44	220	494	332	254	72	90	175,5
81	36		197	143	184	89	57	128,3
82	39	747	908	995	438	362	220	611,6
83	26	409	335	836				
	Mittelwerte:			Höchstwert:	Prozent des Höchstwertes:			
					59%	42%	33%	
	38	473	500	663	390	281	220	421,1
	±18,6	±338	±238	±292	±139	±203	±96	======

Gruppe I. und II.

Mittelwerte:	44	559,5	670	937,5
	±15,3	±397,5	±299,5	±421,5

2. Der Phosphorlipidspiegel des Serums

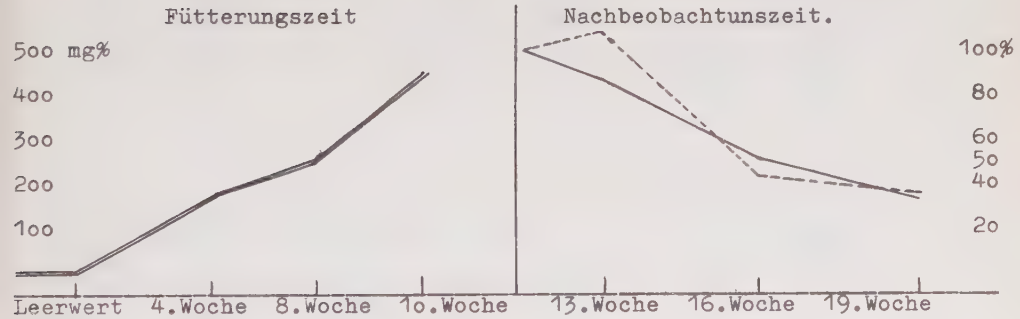
Über den ebenfalls deutlichen Anstieg der Phosphorlipide während der Cholesterin-Mast geben Tabelle 2 und Abbildung 2 nähere Auskunft.

Abbildung 2:

Gruppe I. ————
Gruppe II. - - - - - -
Gruppe I. und II. ═══

Ordinate. Fütterungszeit: Mittelwerte beider Gruppen in mg%. Nachbeobachtungszeit: Prozentualer Abfall des Höchstwertes.

Abszisse: Zeit der Versuchsdurchführung in Wochen.



Der nach der Fütterung beobachtete geringe Abfall der Phosphorlipide in der mit Vitaminen behandelten Gruppe I, war viel weniger ausgeprägt als der des Cholesterins. Bei der Kontrollgruppe (Gruppe II) hatte man trotz der auch hier beträchtlichen Streuung der Einzelwerte sogar den Eindruck eines vorübergehenden weiteren Anstieges in der 13. Beobachtungswoche; später - in der 16. und 19. Beobachtungswoche - fand sich dagegen kein unterschiedliches Verhalten gegenüber dem Serumcholesterin mehr.

3. Der Cholesterin-Phosphorlipid-Quotient

Der mittlere Cholesterin-Phosphorlipid-Quotient ist während der Fütterungsperiode von beiden Gruppen gemeinsam in Abbildung 3 dargestellt und in der anschließenden Nachbeobachtungszeit ist jede Gruppe einzeln aufgeführt:

Gruppe I. und II.

Leerquotient: 1,09

Quotient in der 4. Woche: 2,89
" " " 8. " 2,56
" " " 10. " 2,24

	Gruppe I.	Gruppe II.
Quotient in der 13. Woche:	1,85	0,94
" " " 16. "	2,17	1,66
" " " 19. "	2,68	1,53

Abbildung 3:

Gruppe I. ———— Ordinate: Cholesterin-Phosphorlipid-Quotient
Gruppe II. - - - - -
Gruppe I. und II. ═══ Abszisse: Zeit der Versuchsdurchführung in Wochen

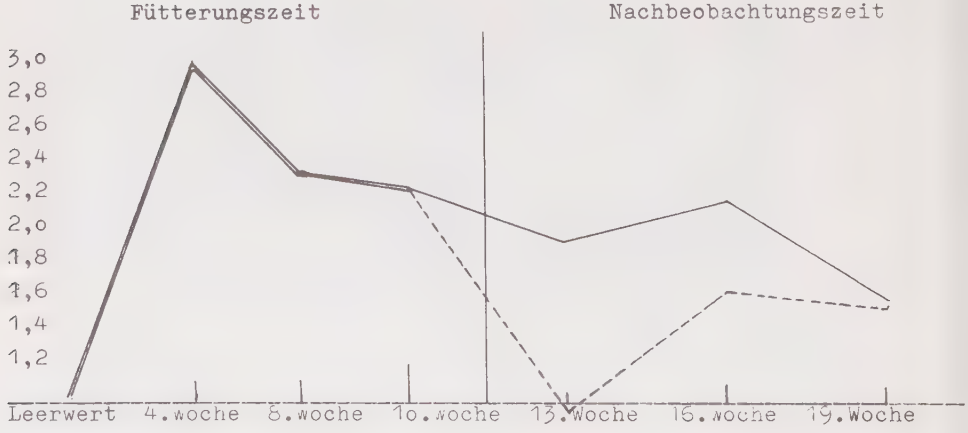


Tabelle 2:

Der Serum-Phosphorlipid-Gehalt während der Versuchszeit in mg%

Gruppe I. Nachfütterungsgruppe:

Tier:	Leerwert:	4. Woche	8. Woche	10. Woche	13. Woche	16. Woche	19. Woche
No.60	35	225	141	316	304	209	337
61	29	99	101	207	358	135	137
62	41	213	393				
63	42	236	439	593	451	322	103
64	39						
65	31	194	377	526	489	203	90
66	49	131	225	366	285	124	87
67	49	326	448	678	450	346	263
	Mittelwerte:			Höchstwert:	Prozent des Höchstwertes:		
					87%	50%	38%
	39	203	303	448	390	223	170
	±7	±74	±145	±163	±89	±93	±34

Gruppe II. Kontrollgruppe:

No.76	31	65	159	436	457	306	211
77	46	190	137	327	419		
78	35	331					
79	68		295	456	613	205	205
80	44	174	178	256	338	51	107
81	27		80	183	242	42	54
82	46	189	387	528	394	235	138
83	46	138	208	437			
	Mittelwerte:			Höchstwert:	Prozent des Höchstwertes:		
					110%	45%	39%
	43	181	206	375	411	168	143
	±13	±87	±96	±123	±124	±60	±67

Gruppe I. und II.

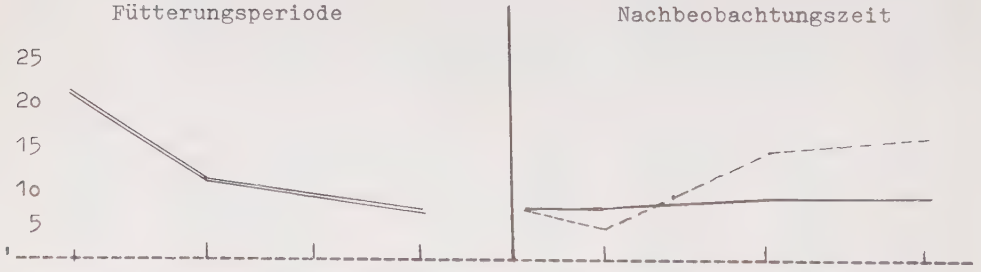
Mittelwerte:	41	192	254	411
	±10	±80,5	±120,5	±143

4. Verhalten der Lipoproteide des Serums

Die Relation α/ß-Lipoproteid nahm während der Fütterungsperiode zu Gunsten der grobdispersen ß-Lipoide zu. Sie ist in Tabelle 3 und Abbildung 4 in Form des Prozentanteiles der feindispersen α -Lipoproteide des Gesamtlipoproteidspektrums dargestellt. Es zeigt sich, daß dieser α -Lipoproteid-Anteil fortschreitend abnimmt, um während der Nachbeobachtungszeit unter Vitamin A-und E-Darreichung zunächst ein schnelleres Wiederansteigen (bei den unbehandelten Tieren zunächst weiterer Abfall) zu zeigen. Später ist dann die Relation α/ß-Lipoproteide allerdings in der unbehandelten Kontrollgruppe in einer schnelleren Normalisierung begriffen.

Abbildung 4:

Gruppe I. ——— Ordinate: %-Anteil der -Lipoproteid-Fraktion.
Gruppe II. - - - - - -
Gruppe I. und II. ═══ Abszisse: Zeit der Versuchsdurchführung in Wochen



Es erscheint immerhin bemerkenswert, daß das unter Cholesterin-Mast pathologische Verhalten sowohl der Phosphorlipide, als auch der Relation α/ß-Lipoproteide sich unter anschließender Vitamin A- und E-Therapie sofort zu normalisieren beginnt, während in der unbehandelten Kontrollgruppe zunächst eher vielleicht sogar eine gewisse Verschlechterung der Blutlipidsituation eintritt.

Tabelle 3:

Verhalten der Lipoproteide des Serums (angegeben in %-Anteil der -Lipoproteide)

Gruppe I. Nachfütterungsgruppe:

Tier:	Leerwert:	4. Woche	8. Woche	10. Woche	13. Woche	16. Woche	19. Woche
No.60	26	13	10	11	7	6	9
61	18	18	13	8	7	14	10
62	20	13	6				
63	23	10	10	8	10	10	7
64	21						
65	21	14	9	4	6	7	20
66	26	13	10	8	11	21	15
67	14	11	6	5	6	7	9
Mittelwerte:	21	13	9	7	8	11	12

Gruppe II. Kontrollgruppe:

No.76	38	24	9	10	5	8	18
77	19	11	8	8	6		
78	24	8					
79	21		11	9	3	12	12
80	19	12	11	11	7	25	18
81	20		18	9	7	22	23
82	22	12	9	9	6	10	11
83	20	13	10	8			
Mittelwerte:	23	13	11	9	6	15	16

Gruppe I. und II.

Mittelwerte:	22	13	10	8

III. Die Organuntersuchungen

1. Der Arcus lipoides corneae

a) Die Arcusentwicklung:

In der 5. Woche trat bei der Hälfte der Tiere beider Gruppen eine stellenweise schmale Arcusbildung auf. In der 8. Woche hatten 12 - 14 Tiere einen Arcus lipoides bei gleichmäßiger Verteilung auf beide Gruppen. Am Ende der Mast hatten 11 - 12 einen Arcus. Das arcusfreie Tier gehörte der Kontrollgruppe an.

Von der 11. Versuchswoche an zeigte die Mehrzahl der Tiere bis zum Ende der Beobachtungszeit keine Änderung. Eine Ausnahme hiervon war selten. Tier No. 76 der Kontrollgruppe hatte in der 15. Woche eine spontane Arcusbildung zu verzeichnen, Tier No. 79 nach einer anfänglichen Zunahme in der 15. Woche eine Rückbildung in der 17. Woche. In der Nachfütterungsgruppe wies das Tier No. 60 bis in die 19. Woche eine fortschreitende Arcusbildung auf und das Tier No. 66 ebenfalls eine minimale Zunahme von der 12. bis zur 13. Woche. Nur das Tier No. 61 zeigte während der Vitaminbehandlung eine vollständige Rückbildung des Arcus lipoides.

Beim Verfolgen der sichtbaren Arcusprägung ergab sich kein Anhalt für eine deutliche Rückbildung während der 10-wöchigen Vitamin A- und E-Therapie.

b) Grad der Arcusausbildung: (Einzelheiten s. Tabelle 4)

Die Mehrzahl der Tiere hatte am Ende der Mast das Maximum der Arcusbildung erreicht. In der Kontrollgruppe zeigten 2 Tiere einen schmalen Arcus im ganzen Umfang-Grad 2 (No. 79 und No. 80), 3 Tiere eine nur stellenweise, schmale Arcusbildung Grad 1 (No.77,

81, 82) und bei einem Tier (No. 76) hatte sich kein Arcus entwickelt. In der mit Vitamin A und E nachbehandelten Gruppe fast die ganze Cornea ausfüllende Arcusbildung - Grad 4 - (No. 63), ein Tier einen breiten Arcus im ganzen Umfang - Grad 3 - (No. 67), 2 Tiere einen schmalen Arcus im ganzen Umfang - Grad 2 - (No. 65 und 66) und 2 Tiere nur stellenweise Arcusbildung - (Grad 1 - (No. 60 und 61). Diese Gruppe mit stärkerer Arcusausprägung wurde absichtlich zur Vitaminnachbehandlung herangezogen, um einen etwaigen Einfluß der Vitamine besser studieren zu können. Am Ende der Nachbeobachtungszeit zeigten die überlebenden Tiere der Kontrollgruppe alle einen Arcus lipoides:

2 Tiere hatten einen schmalen Arcus im ganzen Umfang - Grad 2 - (No. 79 und 80)

3 Tiere hatten einen stellenweise schmalen Arcus - Grad 1 - (No. 70, 81 und 82)

Die Tiere der Nachfütterungsgruppe wiesen eine stärkere Arcusbildung auf, nur das Tier No. 61 zeigte eine vollständige Rückbildung desselben. Ein Tier hatte einen fast die ganze Cornea ausfüllenden Arcus - Grad 4 - (No. 63), 1 Tier einen breiten Arcus im ganzen Umfang - Grad 3 - (No. 67), 3 Tiere einen schmalen Arcus im ganzen Umfang - Grad 2 - (No. 60, 65 und 66), und ein Tier hatte keinen Arcus mehr (No.61) Die Vitamine A und E hatten also - mit vielleicht dieser einen Ausnahme - keine Wirkung im Sinne einer Begünstigung der Rückbildung von Cholesterinablagerungen in der Hornhaut.

c) Beziehung zwischen Arcusausbildung und Blutlipoidspiegel:

Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Tiere in der 4., 10. und 19. Woche nach fallendem Cholesterinse-

Tabelle 4:

Die Arcus lipoides-Entwicklung während der Versuchszeit

(Es bedeutet: 2-2 Arcusgrad links-Arcusgrad rechts)

Gruppe I. Nachfütterungsgruppe:

Woche:	Tier No:							
Cholesterin-zufuhr:	60	61	62	63	64	65	66	67
4.Woche:	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0
5.Woche:	0-0	1-1	0-0	1-1		0-0	0-0	1-1
6.Woche:	0-0	1-1	0-0	2-2		0--	1-0	1-2
7.Woche:	0-0	1-1	1-1	3-3		1--	1-0	2-2
8.Woche:	0-0	1-1		3-3		1--	1-1	2-2
9.Woche:	0-0	1-1		3-3		1--	1-1	3-2
10.Woche:	0-0	1-1		3-3		2--	1-1	3-3
11.Woche:	0-0	1-1		4-4		2--	1-1	3-3
12.Woche:	1-1	1-1		4-4		2--	2-1	3-3
Vitaminzufuhr:								
13.Woche:	1-1	1-1		4-4		2--	2-1	3-3
15.Woche:	2-1	1-1		4-4		2--	2-1	3-3
17.Woche:	2-2	0-0		4-4		2--	2-1	3-3
19.Woche:	2-2	0-0		4-4		2--	2-1	3-3

Gruppe II. Kontrollgruppe:

	Tier No:							
Cholesterin-zufuhr:	76	77	78	79	80	81	82	83
4.Woche:	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0
5.Woche:	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0	1-1	0-0	0-1
6.Woche:	0-0	1-1		0-0	0-0	1-1	0-1	0-1
7.Woche:	0-0	1-1		1-1	2-2	1-1	1-1	0-1
8.Woche:	0-0	1-1		1-1	2-2	1-1	1-1	0-1
9.Woche:	0-0	1-1		1-1	2-2	1-1	1-1	0-1
10.Woche:	0-0	1-1		1-1	2-2	1-1	1-1	0-1
11.Woche:	0-0	1-1		1-1	2-2	1-1	1-1	1-1
12.Woche:	0-0	1-1		1-1	2-2	1-1	1-1	
ohne Cholesterin:								
13.Woche:	0-0	1-1		2-2	2-2	1-1	1-1	
15.Woche:	1-1	1-1		2-2	2-2	1-1	1-1	
17.Woche:	1-1			2-2	2-2	1-1	1-1	
19.Woche:	1-1			2-2	2-2	1-1	1-1	

rumwerte geordnet (Tabelle 5,6 und 7) und hierzu der jeweilige Grad der Arcusausbildung in der 5., 11. und 19. Woche in Beziehung gesetzt. Gleichzeitig sind in den folgenden 3 Tabellen die Cholesterinphosphorlipid-Quotienten mit angegeben.

Tabelle 5

Serumcholesterinwerte der 4. Woche und Arcus-Grade in der 5. Woche

Tier	Serumcholesterin	Cholesterin-Phosphorlipoid-Quot.	Arcusgrad (li-re)
67	1127 mg%	3,32	1-1
63	932	3,28	1-1
62	904	4,14	0-0
82	747	3,96	0-0
60	629	2,46	0-0
65	487	2,51	0--
77	420	2,20	0-1
83	409	2,96	0-1
80	220	1,23	1-1
61	229	1,23	1-1
666	217	1,66	0-0
76	62	0,29	0-0

Die zwei ersten Tiere mit extrem hohem Cholesteringehalt im Serum hatten auf beiden Augen einen schmalen Arcus. Die Tiere mit einem Cholesterinspiegel zwischen 220 und 420 mg% wiesen gehäuft eine beginnende Arcusbildung auf. Auffallenderweise gehörten Tier No. 61 und 77 mit einem stellenweise schmalen Arcus und Tier No. 67 und 83 mit ganz ähnlichem Befund jeweils einem Wurf an.

Tabelle 6

Serumcholesterinwerte der 10. Woche und Arcus-Grade in der 11. Woche

Tier	Serumcholesterin	Cholesterin-Phosphorlipoid-Quot.	Arcus-Grad
63	1846 mg%	3,11	4-4
67	1722	2,54	3-3
65	1556	2,95	2--
82	995	1,88	1-1
76	953	2,18	0-0
83	866	1,91	1-1
66	736	2,01	1-1
60	720	2,28	0-0
61	692	3,32	1-1
79	665	1,45	1-1
77	616	1,87	1-1
80	332	1,29	2-2
81	242	1,32	1-1

Die zwei ersten Tiere mit dem höchsten Cholesteringehalt im Blut hatten auch zu diesem Zeitpunkt die stärkste Arcusbildung aufzuweisen. Auffälligerweise hatte Tier No. 76 mit 935 mg% Serumcholesterin noch keinen Arcus, während alle anderen Tiere mit einem niedrigeren Cholesteringehalt einen solchen aufwiesen.

Tabelle 7

Serumcholesterinwerte und Arcusgrade in der 19. Woche

1. Kontrollgruppe

Tier	Serumcholesterin	Cholesterin-Phosphorlipoid-Quotient	Arcus-Grad
79	446 mg%	2,17	2-2
76	228	1,36	1-1
82	220	1,59	1-1
80	90	0,86	2-2
81	57	1,05	1-1

2. Nachfütterungsgruppe

Tier	Serumcholesterin	Cholesterin-Phosphorlipoid-Quotient	Arcus-Grad
60	1 009 mg%	2,98	2-2
63	670	6,51	4-4
67	582	2,21	3-3
61	266	1,94	0-0
65	113	1,25	2--
66	97	1,11	2-1

Während der ganzen Versuchszeit war in beiden Gruppen keine ganz klare Beziehung zwischen Arcusgrad und Serumcholesteringehalt bzw. Cholesterin-Phosphorlipid-Quotient zu erkennen.

d. Die Beziehung zwischen dem sichtbaren Arcus lipoides corneae und dem Cholesteringehalt der Cornea:

Um die Arcusentwicklung mit dem Cholesteringehalt zu vergleichen, wurden die bei den einzelnen Tieren beobachteten Grade des Arcus lipoides addiert und diese Summe dem Cholesteringehalt der Cornea (s.Tabelle 9), der nach der Sektion ermittelt wurde, gegenübergestellt.

Tabelle 8

1. Kontrollgruppe

Tier No.80 hatte eine Arcussumme von 29-29 (li-re) und 104 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier No.79 hatte eine Arcussumme von 18-18 (li-re) und 116 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier No.81 hatte eine Arcussumme von 15-15 (li-re) und 74 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier No.82 hatte eine Arcussumme von 13-14 (li-re) und 99 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier No.76 hatte eine Arcussumme von 5-5 (li-re) und 155 mg-% Cholesterin in der Cornea.

2. Vitamingruppe

Tier No.63 hatte eine Arcussumme von 51-51 (li-re)
und 184 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier No.67 hatte eine Arcussumme von 39-39(li-re)
und 204 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier Nr.65 hatte eine Arcussumme von 25 (li)
und 79 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier No.666hatte eine Arcussumme von 21-12 (li-re)
und 96 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier No.60 hatte eine Arcussumme von 14-11 (li-re)
und 83 mg-% Cholesterin in der Cornea.
Tier No.61 hatte eine Arcussumme von 11-11 (li-re)
und 83 mg-% Cholesterin in der Cornea.

Die Mittelwerte betrugen in der Kontrollgruppe:
Arcussumme 14, Cholesterin-Mittelwert 110 (Tab.9).
In der Vitamingruppe betrug die Arcussumme 23, der Cholesteringehalt 164 mg-%.

Die Stärke der makroskopisch sichtbaren Arcusausprägung ging also nicht immer dem Cholesteringehalt parallel. Auf letzteren hatte die nachträgliche Verabfolgung von Vitamin A und E aber ebenfalls keinen deutlich erkennbaren Einfluß.

Die folgende Tabelle 9 gibt den Cholesteringehalt in mg-% verschiedener Augengewebe in beiden Versuchsgruppen wieder.

2. Cholesterin-Gehalt verschiedener Augengewebe
(Werte in mg-%)

a) Tabelle 9

Gruppe I Nachfütterungsgruppe:

Tier	Cornea	Sklera	Linse	Uvea
No.60	336	1643	156	1687
61	83	227	114	661
62	---	---	---	---
63	184	144	76	462
64	---	---	---	---
65	79	112	105	303
66	96	118	150	348
67	204	628	129	1224
Mittelwerte:				
	164	479	122	748
	±91	±550	±30	±842

Gruppe II Kontrollgruppe:

No.76	155	284	105	663
77	---	---	---	---
78	---	---	---	---
79	116	216	91	576
80	104	162	81	246
81	90	104	90	172
82	99	525	83	998
83	---	---	---	---
Mittelwerte:				
	110	258	90	531
	±30	±162	±9	±335

b) Das durchschnittliche Serumcholesterin im Vergleich zum Cholesterin der Cornea, Uvea und der bradytrophen Augengewebe
(Einzelheiten siehe Tabelle 1 und 9)

Cornea: Tabelle 10

Gruppe I Nachfütterung			Gruppe II Kontrollgruppe		
Tier:	Cornea-Cholesterin	Serum-Cholesterin	Tier:	Cornea-Cholesterin	Serum-Cholesterin
No.60	336 mg-%	795 mg-%	No.76	155 mg-%	443 mg-%
67	204	1012	79	116	229
63	184	973	80	104	175
66	94	346	82	99	611
61	83	392	81	744	128
65	79	658			
		709			
Mittelwert:	164	709		110	421

Beim Vergleich mit dem mittleren Blutcholesterin-Gehalt enthielt die Cornea in beiden Gruppen rund ein Viertel desselben. Auch in dieser Hinsicht zeigten also beide Gruppen keinen Unterschied.

Uvea:

Der durchschnittliche Cholesterin-Gehalt der Uvea in der Nachfütterungsgruppe betrug 741 mg-% gegenüber 709 mg-% im Serum. Die Kontrollgruppe hatte einen etwas niedrigeren Wert von 531 mg-% in der Cornea und 421 mg-% im Serum. Beide Gruppen zeigten auch hier kein abweichendes Verhalten.

Die bradytrophen Augengewebe:

Cornea, Sklera und Linse als die bradytrophen Augengewebe wiesen in der Kontrollgruppe zusammen einen durchschnitt-

lichen Cholesteringehalt von 458 mg-% auf (Cornea 110 mg-% + Sklera 258 mg-% + Linse 90 mg-%).
In der Nachfütterungsgruppe fanden sich ein höherer Cholesterin-Gehalt von 765 mg-% (Cornea 164 mg-% + Sklera 479 mg% + Linse 90 mg-%).
Im Vergleich zu dem mittleren Serumcholesterin hatten beide Gruppen etwa gleichviel Serumcholesterin in die bradytrophen Augengewebe eingelagert.

3. Die Befunde der Aorta

a) Sektionsbefunde:

Bei der Sektion wiesen alle Tiere atheromatöse Veränderungen der Aorta auf. Die Plaques lagen an den üblichen Stellen: bevorzugt am Arcus aorte und an den Abgängen der Intercostal- und Mesenterialgefäße.

Der makroskopische Befund wurde in Graden festgelegt. (s.o.) Es fanden sich in der Kontrollgruppe, Gruppe II bei 2 Tieren (No.81 und 82) kleinfleckige atheromatöse Plaques stärkeren Grades und bei 3 Tieren (No.76, 79 und 80) ein ausgedehnter, massiver Befall mit breiten, erhabenen Schwielen. Grad 4. In der Gruppe I, der Vitamingruppe, zeigten 2 Tiere (No.61 und 62) einen deutlichen Befall mit punktförmiger Plaques (Grad 2), 2 Tiere (No.63 und 67) ausgedehnten, massiven Befall mit breiten, erhabenen Schwielen (Grad 4) und 1 Tier (No.60) kleinfleckige Plaques stärkeren Grades. (Grad 3). Die durchschnittliche Atheromatoseausprägung zeigte in beiden Gruppen keinen sicheren Unterschied: er lag in der Kontrollgruppe bei 3,6, in der Nachfütterungsgruppe bei 3,1.

b) Die Plaquesgewichte und die makroskopisch erkennbare Atheromatose

Die gravimetrisch gewonnenen Gewichte der atheromatösen Plaques ergaben bei den einzelnen Tieren eine weitgehende Übereinstimmung mit den makroskopischen Befunden. Bei Tieren mit einer sehr starken Atheromatose (Grad 4) fanden sich Gewichte von 11-25 g, bei mäßiger Atheromatose (Grad 2) wurden Gewichte von 1,5-5,5 g gefunden. Das mittlere Plaquesgewicht lag bei der Kontrollgruppe mit 9,9 g etwas niedriger als bei der Nachfütterungsgruppe mit 13,8 g.

c) Der Cholesteringehalt der Aorta

Bei einzelnen Tieren fanden sich folgende Werte:

Tabelle 11

1. Kontrollgruppe		2. Vitamingruppe	
Tier	Cholesteringehalt	Tier	Cholesteringehalt
76	582 mg-%	60	1658 mg-%
79	1182	61	282
80	777	63	1452
81	201	65	942
82	1040	67	1917

Die Nachfütterungsgruppe hatte im Mittel 1048 mg-% Cholesterin in der Aorta, die Kontrollgruppe 756 mg-%. Bei der nicht unbeträchtlichen Schwankung der Einzelwerte dürften also auch in dieser Hinsicht in beiden Gruppen keine Unterschiede festzustellen sein.

d) Beziehung zwischen Plaquesgewicht und dem Cholesteringehalt der Aorta

Entsprechend dem höheren durchschnittlichen Cholesteringehalt von 1048 mg-% Cholesterin in den Aorten der Nach-

fütterungsgruppe fand sich hier auch das höhere mittlere Plaquesgewicht von 13,8 g. Die Kontrollgruppe hatte bei 756 mg-% Cholesterin ein Plaquesgewicht von nur 9,9 g. Die einzelnen Tiere zeigten folgende Werte:

Tabelle 12

1. Kontrollgruppe

Tier	Plaquesgewicht	Cholesteringehalt
79	17,2 g	1182 mg-%
80	11,8	777
76	8,0	582
82	6,6	1040
81	5,7	201

2. Nachfütterungsgruppe

Tier	Plaquesgewicht	Cholesteringehalt
63		
63	25,3	1452 mg-%
65	18,6	942
67	16,5	1917
60	15,7	1658
66	5,5	225
61	1,5	252

Es besteht also auch eine relativ gute Übereinstimmung zwischen dem gravimetrisch ermittelten Gewicht atheromatösen Plaques und dem bestimmten Cholesteringehalt in mg-%.

e) Das durchschnittliche Serumcholesterin im Vergleich zum Aorten-Cholesterin

Es fanden sich folgende Werte:

Tabelle 13

1. Kontrollgruppe

Tier	Aortencholesterin	Serumcholesterin
79	1182 mg-%	429,6 mg-%
82	1140	128,3
80	777	175,5
76	582	443,5
81	201	138,3
Mittelwerte:	756	421

Bei der Kontrollgruppe machte das durchschnittliche in die Aortenwand eingelegte Cholesterin etwa 180 % des Mittelwertes der Serumcholesterinbestimmungen aus.

2. Nachfütterungsgruppe

Tier	Aortencholesterin	Blutcholesterin
67	1917 mg-%	1012,3 mg-%
60	1658	795
63	1452	973,3
65	942	658
61	282	392
66	225	346
Mittelwerte:	1084	709

Die nachträglich mit Vitamin A und E behandelten Tiere zeigten in der Aortenwand nur etwa 150 % des mittleren Serumcholesterin.

4. Die Befunde der Leber

In der Kontrollgruppe zeigte die Leber einen durchschnittlichen Cholesteringehalt von 510 mg-%, in der Vitamingruppe 540 mg-%. Die einzelnen Tiere zeigten dabei folgende Werte:

Tabelle 14

1. Kontrollgruppe		2. Vitamingruppe	
Tier	Cholesteringehalt	Tier	Cholesteringehalt
76	833 mg-%	60	1822 mg-%
79	890	61	245
80	140	63	337
81	134	65	154
82	154	66	219
		67	442

Die nach der Cholesterinmast durchgeführte Behandlung mit Vitamin A und E hatte also auf den Cholesteringehalt der Leber keinerlei Einfluß.

5. Die Befunde der Nebennieren

In der Kontrollgruppe betrug das durchschnittliche Gewicht beider Nebennieren infolge starker Cholesterinspeicherung zusammen 610 mg, in der mit Vitamin A und E nachbehandelten Gruppe im Mittel 628 mg. Auch auf das Ausmaß der Cholesterinablagerung in die Nebennieren hatte die nach der Cholesterinmast durchgeführt Vitaminbehandlung also keinen Einfluß.

Tabelle 15

1. Kontrollgruppe

Tier	Gewicht der re. und li. Nebenniere
60	629 mg
61	774
63	821
65	401
66	419
67	721

E. Zusammenfassung und Besprechung

Die 12-wöchige Cholesterinmast bewirkte bei allen Tieren einen stetigen Anstieg des Serumcholesteringehaltes. Die Gruppe I zeigte am Ende der Mast einen Höchstwert von 1212 mg% Cholesterin im Serum, die Gruppe II hatte einen Höchstwert von 663 mg-%. Die Gruppe mit der wohl zufällig höheren Serumcholesterin-Konzentration wurde zur Vitamin A- und E-Nachbehandlung herangezogen.

Nach Absetzen der Cholesterinzufuhr war ein Absinken zu beobachten, auf das die Vitaminverfütterung keinen Einfluß hatte. Die Gruppe I zeigte am Ende des Versuches 456 mg-% Cholesterin im Serum, das sind 38 % des Höchstwertes und die Gruppe II 220 mg-%, das sind 33 % des Höchstwertes.

Die Phosphorlipide des Serums stiegen während der Mast ebenfalls an, wenn auch die Einzelwerte viel weniger ausgeprägt waren. Die Gruppe I wies in der 10. Woche einen Höchstwert von 448 mg-% auf, die Gruppe II einen solchen von 375 mg-%. Die Gruppe I hatte auch hier die höheren Serumkonzentrationen aufzuweisen.

Bemerkenswerterweise zeigte diese Gruppe I anfangs unter Vitamin A- und E-Behandlung einen rascheren Rückgang der Phosphorlipide auf 87 % des Höchstwertes, während die Phosphorlipide der Gruppe II noch ein Ansteigen von 10 % des Wertes der 10. Woche erkennen ließen. Später fanden sich dagegen keine Unterschiede mehr. Die Gruppe I zeigte in der 19. Woche einen Serum-Phosphorlipid-Gehalt von 170 mg-%, das sind 38 % des Höchstwertes und die Gruppe II hatte 143 mg-%, dies sind 39 % des Wertes der 10. Woche.

Die Relation α/ß-Lipoproteide wurde während der Cholesterin-Fütterung zu Gunsten der ß-Lipoide verschoben. Die Ab-

nahme der α-Lipoproteide war auch hierbei wieder in der Gruppe I deutlicher als in der Gruppe II. In Gruppe I fanden sich in der 10. Woche ein Wert von 7 %, in der Gruppe II ein Wert von 9 % α-Lipoproteiden. Unter dem Einfluß der Vitamine A und E kam es in der Gruppe I zu einem schnelleren Wiederansteigen der α-Lipoproteid-Fraktion, während die unbehandelte Gruppe II zunächst ein weiteres Absinken aufwies. In der Folgezeit war jedoch eine raschere Normalisierung der α-Lipoproteide in der unbehandelten Gruppe festzustellen, so daß am Ende der Mast die Gruppe I einen Wert von 12 % und die Gruppe II einen solchen von 16 % aufzeigte.

Es erscheint immerhin bemerkenswert, daß das unter Cholesterinmast pathologische Verhalten sowohl der Phosphorlipide, als auch der Relation α /ß-Lipoproteide sich unter anschließender Vitamin A- und E-Therapie sofort zu normalisieren beginnt, während in der unbehandelten Kontrollgruppe zunächst eher vielleicht sogar eine gewisse Verschlechterung der Blutlipidsituation eintritt.

Während der Cholesterinzufuhr kam es bei fast allen Tieren zur Entwicklung eines Arcus lipoides corneae. Die Einzeltiere zeigten zwar selten eine ganz feste Beziehung zwischen Arcusausprägung und Serumcholesteringehalt, aber im Durchschnitt war eine recht gute Übereinstimmung festzustellen.

Die meisten Tiere hatten am Ende der Mastperiode einen schmalen Arcus im ganzen Umfang oder stellenweise einen breiten Arcus. Zwei Tiere der Gruppe I zeigten eine stärkere Arcusausprägung, während die Gruppe II meist weniger ausgeprägte Befunde aufwies. Die "Arcussumme" betrug in der Gruppe I 23 bei einem mittleren Serum-Cholesteringehalt von 1212 mg-%, die Gruppe II hatte eine "Arcussumme"

12, bei einem Serumcholesteringehalt von 663 mg-%. Die Gruppe I mit der stärkeren Arcusausprägung wurde absichtlich zur Vitaminbehandlung herangezogen, um einen etwaigen Einfluß der Vitamine besser studieren zu können.

In der Nachbeobachtungszeit wurde keine wesentliche Entwicklungstendenz des Arcus mehr beobachtet. In der Gruppe II, die als Kontrollgruppe diente, war bei zwei Tieren eine spontane Zunahme der Arcusausprägung zu verzeichnen, so daß die "Arcussumme" in der 19. Woche 14 betrug im Vergleich zu 220 mg-% Serumcholesterin. Bei der mit Vitaminen behandelten Gruppe I kam es bei einem Tier ebenfalls zu einer Verstärkung des Arcuslipoides, bemerkenswerterweise aber bei einem einzigen Tier zu einer vollständigen Spontanrückbildung. Als Endresultat blieb jedoch die "Arcussumme" auf dem Wert von 23 bei einem Serumcholesteringehalt von 456 mg-%. Die Vitamine A und E haben also mit einer Ausnahme keine Wirkung im Sinne einer Begünstigung der Rückbildung von Cholesterinablagerungen in der Hornhaut gezeigt.

Die verschiedenen Augengewebe zeigten in der mit Vitaminen nachbehandelten Gruppe I entsprechend der Auswahl durchschnittlich einen höheren Cholesteringehalt als die Kontrollgruppe: Die Cornea der Gruppe I wies durchschnittlich 164 mg-% Cholesterin auf, die der Gruppe II 110 mg-%; die Uvea der Gruppe I 748 mg-%, die der Gruppe II 531 mg-%, die bradytrophen Augengewebe zusammen bei der Gruppe I 705 mg-%, die bei Gruppe II 458 mg-%. Diese Unterschiede sind wohl nur darauf zurückzuführen, daß die Gruppe I von vornherein die stärkere Arcusausprägung aufwies und deshalb auch ein stärkeres Ausmaß von Cholesterineinlagerung in den übrigen Augengeweben erwarten ließ.

Der Vergleich des Cholesteringehaltes der Gewebe mit dem mittleren Serumcholesterin ergab, daß beide Gruppen etwa gleichviel Cholesterin aus dem Serum aufgenommen hatten.

Die bei der Sektion gewonnenen Aorten zeigten hinsichtlich ihrer durchschnittlich ausgeprägten Atheromatose keinen sicheren Unterschied in beiden Gruppen. Der mittlere Grad der Atheromatose-Ausprägung betrug in der Gruppe I mit Vitaminnachfütterung 3,1, in der Gruppe II 3,6. Das Gewicht der atheromatösen Plaques lag in der Gruppe I etwas höher bei 13,8 g, bei der Gruppe II bei 9,9 g. Zwischen Plaquegewicht und dem Cholesteringehalt der Aorten bestand eine relativ gute Übereinstimmung, der mittlere Cholesteringehalt betrug in der Gruppe I 1048 mg-%, in der Gruppe II 756 mg-%. Im Vergleich mit dem mittleren Serumcholesteringehalt zeigte sich, daß das durchschnittlich in die Aortenwand eingelagerte Cholesterin bei der Gruppe I rund 150 % und bei der Gruppe II rund 180 % desselben ausmachte. Die etwas stärker ausgeprägte Atheromatose der Nachfütterungsgruppe dürfte auf die Auswahl der Tiere mit der stärksten Arcusausprägung zur Nachbehandlung zurückzuführen sein.

Es war also auch hier keine Wirkung der Vitamin A- und E-Applikation auf die Atheromatose der Aorta nachzuweisen.

Hinsichtlich der Ablagerungen von Cholesterin in der Leber und den Nebennieren war in beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied festzustellen. Die Leber der mit Vitamin A und E behandelten Gruppe I hatte einen Cholesteringehalt von 540 mg-%, die Gruppe II einen von 510 mg-%. Das Gewicht beider Nebennieren betrug in der Gruppe I 628 mg-%, in der Gruppe II 610 mg-%. Die nach der Cholesterinmast durchgeführte Vitamin A- und E-Therapie hatte also auf das Ausmaß der Cholesterineinlagerungen in Leber und Nebennieren keinen Einfluß.

Der Vergleich Auge und Aorta ergab folgendes:
Bei einer durchschnittlichen Arcussumme von 23 in der Vitamingruppe (I) lag das mittlere Plaquesgewicht bei 13,8 g. In der Kontrollgruppe (II) betrug die Arcussumme 14 und das mittlere Plaquegewicht 9,9 g. Es scheinen danach gewisse Beziehungen zwischen dem Ausmaß der atheromatösen Veränderung der Aorta und der Ausprägung des Arcus lipoides corneae zu bestehen.

Der mittlere Cholesteringehalt der Aorta ließ erkennen, daß die Cornea der Gruppe II rund siebenmal soviel Cholesterin aufwies wie die Aorta (Aorta 746 mg-%, Cornea 110 mg-%), während die Gruppe I den sechsfachen Cholesteringehalt in der Cornea aufwies (Aorta 1048 mg-%, Cornea 164 mg-%). Es scheint also auch in der Cholesterinablagerung eine gewisse Beziehung zwischen Auge und Aorta zu bestehen.

Schließlich seien hinsichtlich ihres pathologischen Cholesteringehaltes die bradytrophen Gewebe der ebenfalls bradytrophen Aortenwand gegenübergestellt.

Die Kontrollgruppe wies im Mittel einen Cholesteringehalt von 458 mg-% in den bradytrophen Geweben des Auges auf und 756 mg-% in der Aortenwand. Die Aorta zeigte also eine etwas stärkere Cholesterinanreicherung als die ihr in etwa vergleichbaren bradytrophen Augengewebe. Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei den mit Vitamin A und E nachbehandelten Tieren; sie hatten im Mittel einen Cholesteringehalt von 1048 mg-% in der Aorta und 765 mg-% in den bradytrophen Augengeweben. Die von LANG und HENCKEL ermittelten Werte für Tiere ohne Cholesterinmast betrugen 263 mg-% in den Augengeweben und 201 mg-% in der Aorta. Etwa gleiches fand sich bei Tieren, die nach 12-wöchiger Mast getötet wurden: Sie wiesen in der Aorta einen durchschnittlichen

Cholesteringehalt von 815 mg-% und in den bradytrophen Augengeweben einen solchen von 834 mg-% auf. Unter beiden Bedingungen fanden sich also in beiden Organen etwa gleich viel Cholesterin.

Danach scheint nach Absetzen der Cholesterinzufuhr die Elimination des Cholesterins aus den bradytrophen Augengeweben etwas schneller zu erfolgen als aus der Aorta, wobei für diesen Vorgang eine Nachfütterung von Vitamin A und E ohne Bedeutung sein dürfte.

F. Zusammenfassung

An 16 Kaninchen wurde die Frage geprüft, wieweit durch Cholesterinmast erzeugte Lipoidablagerungen in verschiedenen Organgeweben mit besonderer Berücksichtigung der Augengewebe unter einer nachträglichen oralen Applikation von Vitamin A und E rückbildungsfähig sind.

Zu diesem Zwecke wurden die Tiere 12 Wochen lang mit einem Cholesterin-Olivenöl-Brei gefüttert. Nach Absetzen der Cholesterinzufuhr wurden die Tiere noch 10 Wochen am Leben gelassen. Während der Versuchszeit wurden laufend der Blutlipoidgehalt und die Ausprägung des Arcus lipoides corneae ermittelt. Der Gruppe mit der stärkeren Arcusausprägung wurde nach der Mastperiode täglich Vitamin A und E gefüttert. Nach 22 Wochen wurden alle Tiere getötet und die makroskopisch sichtbare Atheromatose der Aorta festgestellt, das Gewicht der atheromatösen Plaques gravimetrisch ermittelt und der Cholesteringehalt in Cornea, Sklera, Linse, Uvea, Aorta, Leber und den Nebennieren bestimmt.

Der durch Cholesterinzufuhr erzielte Anstieg des Serumcholesterins, der Phosphorlipide und der grobdispersen ß-Lipoproteide gegenüber den α -Lipoproteiden führte bei fast

allen Tieren zur Entwicklung eines Arcus lipoides corneae im Sinne der Hypercholesterinämie-Hypothese. Die Gruppe mit besonders hohen Serumlipoidwerten und einer daher besonders starken Arcus-Ausprägung wurde absichtlich zur nachträglichen Vitamin A- und E-Behandlung ausgewählt. Der in beiden Gruppen etwa gleich starke Abfall des Serumcholesterins in der Nachbehandlungsperiode beeinflußte die Arcusausprägung in der Regel nicht. In der mit Vitamin A und E nachbehandelten Gruppe I zeigte nur ein einziges Tier eine vollständige Rückbildung derselben. Ein sicherer Einfluß der Vitamine A und E auf die Rückbildung eines bestehenden Arcus lipoides corneae war somit nicht festzustellen.

Zu Beginn der Vitaminapplikation kam es in der Gruppe I zu einer rascher einsetzenden Normalisierung der Phosphorlipide und der α-Lipoproteide, während die Kontrollgruppe noch eine gewisse Verschlechterungstendenz zeigte. Später waren jedoch keine Unterschiede in beiden Gruppen mehr zu bemerken.

Bei der Sektion fanden sich bei der mit Vitaminen A und E behandelten Gruppe gemäß ihrer stärkeren Arcusausprägung auch die stärker ausgeprägte Atheromatose der Aorta und eine stärkere Ablagerung von Cholesterin in der Cornea, Sklera, Linse, Aortenwand, Leber und Nebenniere. Im Vergleich mit dem mittleren Serumcholesteringehalt ergab sich aber, daß die Organe beider Gruppen etwa gleichviel Cholesterin aus dem Serum aufgenommen hatten.

Jedenfalls war unter der Einwirkung von Vitamin A und E keine Begünstigung der Rückbildung von Cholesterinablagerungen der untersuchten Gewebe nachzuweisen.

L i t e r a t u r - V e r z e i c h n i s

1. Anitschkow N. Chalatow S. — Zbl. allg. Path. 24 1, (1913)
2. Antonini M. — Ph. 99 435 (1936)
3. Aschoff L. — Beitr. path. Anatom. allg. Path. 47 11 (1910)
4. Bächtold H.P. — Die Vitamine "Roche" H.1 33 (1955)
5. Baguena M.B. — Arch.med.expert.(Span) 14 47-74 1951
6. Bracali G. Camera A. Marzullo F. — Endocrin.e.Scienc.de Constit. 12 4, 236-247 (1955)
7. Brown H.Z. Philips I. Kagen B.M. — Metabolism, 1,4 606 (1952)
8. Bruger M. — Oroc. soc. exp Biol. Med. 59 1 56-57 (1947)
9. Bruggen, van J.T. Strumfjord J.V. — J.Lab.Clin.Med. 33 1, 67 (48)
10. Buddecke E. — Hoppe Seyler 310 199-212 (1958)
11. Casanova F. — Arch.Fisiopatol. ecc. 4 304 (1936)
12. Chalier J. Simon F. Jeune M. Alacoque P. — S.R.Soc.Biol. 129,29 606 (1938)
13. Dam H. — Science (N.S.) 96 235-253 (1942)
14. Donegan I.M. — Trans.Americ.Ophtalm.Soc. 51 475 (1952)
15. Galeone und Boero — Acta. Gerontol. 6 1-20 (1952)
16. Gofmann I.W. — J. Biol. Chem., Baltimore 179 973, (1949)
17. Grant F. — Klin. Med. 133 168 (1937)

18. Henkel — Inaug. Dissert. 1961

19. Holmann R.L. — Fed. Proc. 5 (1946)

20. Ignatowski A. — Virch. Arch. 198 248, (1909)

21. Jusatz H.J. — Klin. Wschr. 13 3, 95 (1932)

22. Lang E. — Inaug. Dissert. 1961

23. Loewi G. — J.Path. Bact. 70 246-249 (1958)

24. Maulbetsch A. — C.R.Seance Soc.Phys.Hist.natur. Genève 58 244 (1951)

25. Moses C. Rhodes G.L. Levinson J.P. — Angiology 3 397-398 (1952)

26. Oppenheim und Bruger — Arch. of Path. 53 520-522 (1952)

27. Pinscherle M. — Boll.soc.ital.biol.sper. 11 386 (1936)

28. Rohrschneider W. — v.Graefes Arch. f. Ophtal. 115 535 (1925)

29. Rossen R. Reichenberg A. — Proc.Soc.exp.Biol.Med. 49 1,55-56 (1942)

30. Scardigli G. Mininni G. Capelli P. — Rev.med.Liege 5 661 (1950)

31. Schelling R. — Dissert.Tübingen 1938 u.Ph. 112 163 (1938)

32. Schettler G. — Ärztl.Forschg. 6 171-177 (1951)

33. Scolowjew S. — Beitr.z.path.Anatomie 57 415 (1914)

34. Scolowjew S. — Zschr.ges.exper.Med. 69 94 (1929)

35. Stammler Pick und Katz — Circ. 8 455 (1953)

36. Thannhauser — Lehrbuch der Stoffwechselkrankheiten

37. Vannas H. — Acta ophth. 36,3 601-612 (1958)

38. Vannoli A. Gervasohi — Bull.Schweiz.med.Wiss. 13 363-368 (1957)

39. Verse M. — Münchn.med.Wschr. 30 (1916)

40. Wacker W. und Hueck L. — Münchn. med. Wschr. 38 (1913)

41. Weitzel L. Schön H. Gey F. Buddecke E. — Hoppe Seyler 304 247 (56) Klin.Wschr. 33 772 (1955)

42. Windaus A. — Beitr.path.Anatom.allg.Path. 67 174 (1910)

Zum Schluß möchte ich

Herrn Professor Dr. W. R o h r s c h n e i d e r

für die Uberlassung der Arbeit danken.

Besonderen Dank schulde ich

Herrn Privat-Dozent Dr. H. J. K ü c h l e

für die Anweisung des Themas und die Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Dekan Professor Dr, W. S e i t z

danke ich für die Annahme der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 24. Juli 1935 wurde ich Christoph Rosenbruch als zweites Kind des Bankbeamten Gustav Rosenbruch und seiner Ehefrau Luise, geborene Heimeran in Berlin geboren. Von 1942 - 1946 besuchte ich die Volksschule in Nürnberg. 1946 trat ich in die Rudolf Steiner-Schule Nürnberg ein; nach unserer Übersiedlung nach München 1949 besuchte ich hier ebenfalls bis 1954 die Rudolf Steiner-Schule. Da an dieser Schule noch kein Abitur abgenommen wurde, legte ich am 16. März 1956 die Reifeprüfung in der Freien Schule in Heidenheim ab.

Im Sommersemester 1956 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Das Physikum bestand ich hier am 28. X. 1958.

Alle klinischen Semester hörte ich mit Ausnahme des Sommersemesters 1960, in dem ich an der Universität Basel immatrikuliert war, an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Das Staatsexamen habe ich am 5. März 1962 bestanden.